



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ Offenl gungsschrift
⑩ DE 197 44 027 A 1

⑳ Aktenzeichen: 197 44 027.4
㉔ Anmeldetag: 6. 10. 97
㉕ Offenlegungstag: 8. 4. 99

㉖ Int. Cl.⁶:
C 07 D 471/04
A 61 K 31/415
A 61 K 31/44
// (C07D 471/04,
233:00,221:00)C07D
307/56,207/33,333/06

DE 197 44 027 A 1

㉗ Anmelder:
Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, 65929
Frankfurt, DE

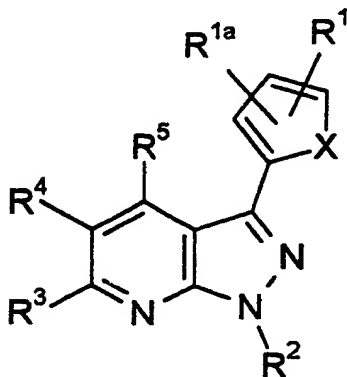
㉘ Erfinder:
Schindler, Ursula, Dr., 65812 Bad Soden, DE;
Schönafinger, Karl, Dr., 63755 Alzenau, DE; Strobel,
Hartmut, Dr., 65835 Liederbach, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

㉙ Substituierte Pyrazolo[3,4-b]pyridine, ihre Herstellung und Verwendung in Arzneimitteln

㉚ Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Pyrazolo[3,4-b]pyridine der Formel I,

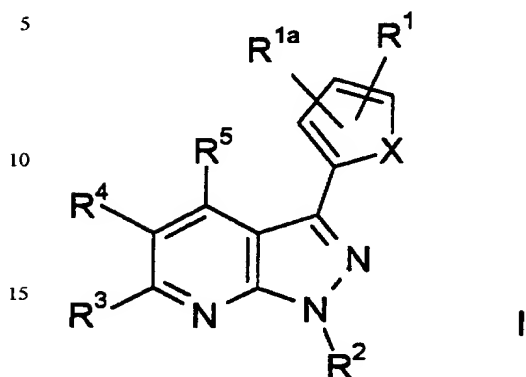
Prophylaxe der bezeichneten Krankheitszustände und zur
Herstellung von Arzneimitteln dafür sowie pharmazeuti-
sche Präparate, die Verbindungen der Formel I enthalten.



in der X, R¹, R^{1a}, R², R³, R⁴ und R⁵ die in den Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben, die wertvolle Arzneimittelwirkstoffe zur Therapie und Prophylaxe von Krankheiten sind, zum Beispiel von Herz-Kreislaufkrankungen wie Bluthochdruck, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen oder Atherosklerose. Die Verbindungen der Formel I haben die Fähigkeit zur Modulation der körpereigenen Produktion von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) und eignen sich generell zur Therapie und Prophylaxe von Krankheitszuständen, die mit einem gestörten cGMP-Haushalt verbunden sind. Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, ihre Verwendung zur Therapie und

DE 197 44 027 A 1

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Pyrazolo[3,4-b]pyridine der Formel I,



in der X, R¹, R^{1a}, R², R³, R⁴ und R⁵ die unten angegebenen Bedeutungen haben, die wertvolle Arzneimittelwirkstoffe zur Therapie und Prophylaxe von Krankheiten sind, zum Beispiel von Herz-Kreislauferkrankungen wie Bluthochdruck, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen oder Atherosklerose. Die Verbindungen der Formel I haben die Fähigkeit zur Modulation der körpereigenen Produktion von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) und eignen sich generell zur Therapie und Prophylaxe von Krankheitszuständen, die mit einem gestörten cGMP-Haushalt verbunden sind. Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, ihre Verwendung zur Therapie und Prophylaxe der bezeichneten Krankheitszustände und zur Herstellung von Arzneimitteln dafür sowie pharmazeutische Präparate, die Verbindungen der Formel I enthalten.

cGMP ist ein wichtiger intrazellulärer Botenstoff, der über die Modulation cGMP-abhängiger Proteinkinasen, Phosphodiesterasen und Ionenkanälen eine Vielzahl verschiedener Effekte auslöst. Beispiele sind die Glattmuskelrelaxation, die Inhibition der Thrombozytenaktivierung und die Hemmung von Glattmuskelzellproliferation und Leukozytenadhäsion. cGMP wird durch partikuläre und lösliche Guanylatcyclasen (GC) als Antwort auf eine Reihe extra- und intrazellulärer Stimuli produziert. Im Falle der partikulären Guanylatcyclasen erfolgt die Stimulation im wesentlichen durch peptidische Signalstoffe, wie dem atrialen natriuretischen Peptid oder dem cerebralen natriuretischen Peptid. Die löslichen Guanylatcyclasen (sGC), bei denen es sich um cytosolische, heterodimere Hämproteine handelt, werden dagegen im wesentlichen durch eine Familie niedermolekularer, enzymatisch gebildeter Faktoren reguliert. Wichtigstes Stimulans ist das Stickstoffmonoxid (NO) oder eine nahe verwandte Spezies. Die Bedeutung anderer Faktoren wie Kohlenmonoxid oder dem Hydroxylradikal ist noch weitgehend ungeklärt. Als Aktivierungsmechanismus der Aktivierung durch NO wird die Anbindung von NO an das Häm unter Ausbildung eines pentakoordinierten Häm-Nitrosyl-Komplexes diskutiert. Die damit verbundene Freisetzung des im Basal-Zustand an das Eisen gebundenen Histidins überführt das Enzym in die aktivierte Konformation.

Aktive lösliche Guanylatcyclasen setzen sich aus je einer α - und einer β -Untereinheit zusammen. Von den Untereinheiten wurden mehrere Subtypen beschrieben, die sich untereinander bezüglich Sequenz, gewebespezifischer Verteilung und Expression in verschiedenen Entwicklungsstadien unterscheiden. Die Subtypen α_1 und β_1 werden hauptsächlich in Gehirn und Lunge exprimiert, während β_2 vor allem in Leber und Niere gefunden wird. In humanem fötalen Gehirn konnte der Subtyp α_2 nachgewiesen werden. Die als α_3 und β_3 bezeichneten Untereinheiten wurden aus menschlichem Gehirn isoliert und sind homolog zu α_1 und β_1 . Neuere Arbeiten weisen auf eine α_{2i} -Untereinheit hin, die ein Insert in der katalytischen Domäne enthält. Alle Untereinheiten zeigen große Homologien im Bereich der katalytischen Domäne. Die Enzyme enthalten vermutlich ein Häm pro Heterodimer, das über β_1 -Cys-78 und/oder β_1 -His-105 gebunden ist und Teil des regulatorischen Zentrums ist.

Unter pathologischen Bedingungen kann die Bildung Guanylatcyclase-aktivierender Faktoren vermindert sein oder es kann durch das vermehrte Auftreten freier Radikale ein verstärkter Abbau derselben erfolgen. Die daraus resultierende verminderte Aktivierung der sGC führt über die Abschwächung der jeweiligen cGMP-vermittelten Zellantwort beispielsweise zum Anstieg des Blutdrucks, zur Plättchenaktivierung oder zu vermehrter Zellproliferation und Zelladhäsion. Als Folge kommt es zur Ausbildung von endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose, Bluthochdruck, stabiler und instabiler Angina pectoris, Thrombosen, Myocardinfarkt, Schlaganfällen oder erektiler Dysfunktion. Die pharmakologische Stimulation der sGC bietet eine Möglichkeit zur Normalisierung der cGMP-Produktion und erlaubt damit die Behandlung bzw. Prävention derartiger Krankheiten.

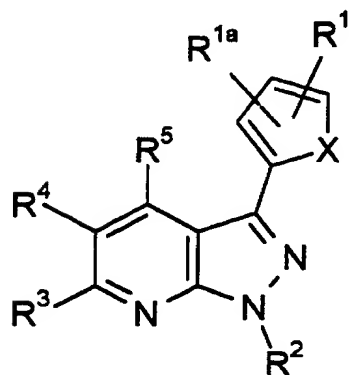
Zur pharmakologischen Stimulation der sGC wurden bisher fast ausschließlich Verbindungen verwendet, deren Wirkung auf einer intermediären NO-Freisetzung beruht, beispielsweise organische Nitrate. Der Nachteil dieser Behandlungsweise liegt in der Toleranzentwicklung und Wirkungsabschwächung und der deshalb erforderlich werdenden höheren Dosierung.

Verschiedene nicht über eine NO-Freisetzung wirkende sGC-Stimulatoren wurden von Vesely in einer größeren Zahl von Arbeiten beschrieben. Die Verbindungen, bei denen es sich zumeist um Hormone, Pflanzenhormone, Vitamine oder zum Beispiel Naturstoffe wie Echsenstoffe handelt, zeigen jedoch durchweg nur schwache Effekte auf die cGMP-Bildung in Zellsystemen (D. L. Vesely, Eur. J. Clin. Invest. 15 (1985) 258; D. L. Vesely, Biochem. Biophys. Res. Comm. 88 (1979) 1244). Eine Stimulation Häm-freier Guanylatcyclase durch Protoporphyrin IX wurde durch Ignarro et al. (Adv. Pharmacol. 26 (1994) 35) nachgewiesen. Pettibone et al. (Eur. J. Pharmacol. 116 (1985) 307) beschrieben für Diphenyliodoniumhexafluorophosphat eine blutdrucksenkende Wirkung und führten diese auf eine Stimulation der sGC zurück.

Isoliquiritiginin, das an isolierten Rattenorten eine relaxierende Wirkung zeigt, aktiviert laut Yu et al. (Brit. J. Pharmacol. 114 (1995) 1587) ebenfalls die sGC. Ko et al. (Blood 84 (1994) 4226), Yu et al. (Biochem. J. 306 (1995) 787) und Teng et al. (Brit. J. Pharmacol. 116 (1995) 1973) wiesen eine sGC-stimulierende Aktivität von 1-Benzyl-3-(5-hydroxymethyl-2-furyl)-indazol nach und demonstrierten eine antiproliferative und thrombozytenhemmende Wirkung. Verschiedene Indazole werden in EP-A-667 345 als Inhibitoren der Thrombozytenaggregation beschrieben.

Im Pyridinring unsubstituierte Pyrazolo[3,4-b]pyridine, die in der 1-Position einen Arylrest oder einen Heteroarylrest und in der 3-Position einen Arylrest oder einen Heteroarylrest tragen, sind als Antitumor-Agentien und Immunstimulanzien in der japanischen Patentanmeldung 01-190681 beschrieben. Überraschend wurde nun gefunden, daß demgegenüber die erfindungsgemäßen Pyrazolo[3,4-b]-pyridin-Derivate der Formel I eine völlig verschiedene Wirkung aufweisen und eine Guanylatcyclase-Aktivierung bewirken, aufgrund derer sie zur Therapie und Prophylaxe von Krankheiten geeignet sind, die mit einem niedrigen cGMP-Spiegel verbunden sind.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit Verbindungen der Formel I



in der X für O, S, NH oder N(CH₃) steht;

R¹ und R^{1a} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, CO-R¹⁰ oder (C₁-C₈)-Alkyl stehen, wobei Alkylgruppen gesättigt oder ungesättigt sein können und unsubstituiert oder durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R¹¹ substituiert sein können;

R² für (C₁-C₆)-Alkyl oder in der Phenylgruppe unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl steht;

R³ und R⁵ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl, in der Phenylgruppe unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder in der Phenylgruppe unsubstituiertes oder substituiertes Benzyloxy stehen;

R⁴ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder in der Phenylgruppe unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl steht;

R¹⁰ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl steht;

R¹¹ für R¹²O, R¹²R¹³N, Halogen oder unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl steht;

R¹² für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, in der Phenylgruppe unsubstituiertes oder substituiertes Benzyl, H-CO oder (C₁-C₆)-Alkyl-CO steht;

R¹³ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht;

oder R¹² und R¹³ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 5-Ring- oder 6-Ring-Heterocyclen bilden, der als zusätzliches Ring-Heteroatom noch ein Sauerstoffatom, Schwefelatom oder ein durch eine Methylgruppe substituiertes Stickstoffatom enthalten kann;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie substituiert sind, zum Beispiel durch einen Phenylrest oder durch Hydroxy, oder wenn sie in anderen Gruppen enthalten sind, zum Beispiel in Alkoxygruppen. Beispiele für Alkylgruppen sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, n-Hexyl, 3,3-Dimethylbutyl, n-Heptyl, n-Octyl. Unter dem Begriff Alkyl sind hier auch ungesättigte Alkylreste zu verstehen, insbesondere Alkylreste, die eine oder zwei Doppelbindungen oder eine oder zwei Dreifachbindungen oder eine Doppelbindung und eine Dreifachbindung enthalten. Beispiele für solche Reste sind der Vinylrest, der 2-Propenylrest (Allylrest), der 2-Butenylrest, der 3-Methyl-2-butenylrest, der Ethinylrest, der 2-Propinylrest (Propargylrest) oder der 3-Butinylrest.

Phenylreste können unsubstituiert sein oder einfach oder mehrfach, zum Beispiel zweifach oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert sein, wobei sich die Substituenten in beliebigen Positionen befinden können. Bevorzugt sind substituierte Phenylreste einfach oder zweifach substituiert. Monosubstituierte Phenylreste können in der 2-Position, der 3-Position oder der 4-Position substituiert sein, disubstituierte Phenylreste in der 2,3-Position, der 2,4-Position, der 2,5-Position, der 2,6-Position, der 3,4-Position oder der 3,5-Position. In trisubstituierten Phenylresten können sich die Substituenten beispielsweise in 2,3,4-Position, 2,3,5-Position, 2,3,6-Position, 2,4,5-Position, 2,4,6-Position oder 3,4,5-Position befinden. Als Substituenten an substituierten Phenylringen kommen insbesondere in Betracht (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen, (C₁-C₄)-Alkoxy, Benzyloxy, Amino, ((C₁-C₄)-Alkyl)-carbonylamino, Mono- und Di-((C₁-C₄)-alkyl)-amino, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl (= Carbamoyl) und ((C₁-C₄)-Alkoxy)-carbonyl. Die Erläuterungen zu Phenylresten gelten auch für solche Phenylreste, die in Phenylalkylresten oder Benzylresten enthalten sind. Bevorzugte Phenylalkylreste sind Phenylethylreste und insbesondere der Benzylrest.

Beispiele für Heterocyclen, die R¹² und R¹³ zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom bilden können, sind Pyr-

rolidin, Piperidin, Piperazin, Morpholin und Thiomorpholin. Diese Heterocyclusen können auch zum Beispiel durch eine oder mehrere, zum Beispiel ein, zwei, drei oder vier, Alkylgruppen, insbesondere Methylgruppen, substituiert sein und im Falle des Thiomorpholins am Schwefel zum Sulfoxid oder Sulfon oxidiert sein.

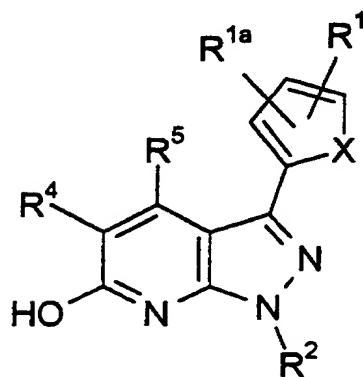
Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Fluor oder Chlor.

Sind Alkylreste durch Reste R^{11} substituiert, so können sie zum Beispiel durch einen, zwei, drei, vier oder mehr gleiche oder verschiedene Reste R^{11} substituiert sein. Bevorzugt enthalten solche substituierten Reste einen, zwei oder drei, besonders bevorzugt einen oder zwei gleiche oder verschiedene Reste R^{11} . In den substituierten Alkylresten können sich die Substituenten in beliebigen Positionen befinden.

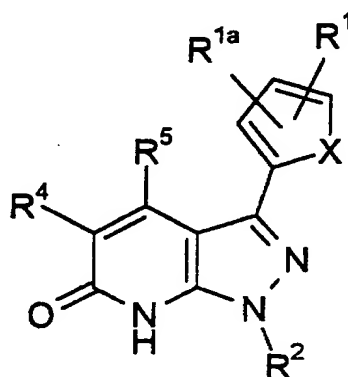
Die beiden Substituenten R^1 und R^{1a} können sich in beliebigen Positionen des Heterocyclus befinden, also in den Positionen 3, 4 und 5 des Furanrings, Thiophenrings oder Pyrrolrings.

Die Verbindungen der Formel I können bei entsprechender Substitution in stereoisomeren Formen vorliegen. Enthalten die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese unabhängig voneinander die S-Konfiguration oder die R-Konfiguration aufweisen. Zur Erfindung gehören alle möglichen Stereoisomeren, zum Beispiel Enantiomere und Diastereomere, und Mischungen von zwei oder mehr stereoisomeren Formen, zum Beispiel Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in allen Verhältnissen. Enantiomere sind also in enantiomerenreiner Form, sowohl als links- als auch als rechtsdrehende Antipoden, in Form von Racematen und in Form von Mischungen der beiden Enantiomeren in allen Verhältnissen Gegenstand der Erfindung. Bei Vorliegen einer cis/trans-Isomerie sind sowohl die cis-Form als auch die trans-Form und Gemische dieser Formen Gegenstand der Erfindung. Die Herstellung von einzelnen Stereoisomeren kann gewünschtenfalls durch Auftrennung eines Gemisches nach üblichen Methoden, zum Beispiel durch Chromatographie oder Kristallisation, durch Verwendung von stereochemisch einheitlichen Ausgangssubstanzen bei der Synthese oder durch stereoselektive Synthese erfolgen. Gegebenenfalls kann vor einer Trennung von Stereoisomeren eine Derivatisierung erfolgen. Beispielsweise kann eine Verbindung der Formel I, die zum Beispiel in der Gruppe R^1 ein chirales Kohlenstoffatom und eine Hydroxygruppe enthält, zunächst an der Hydroxygruppe in den Ester einer optisch aktiven Säure überführt werden und die erhaltenen diastereomeren Ester können dann nach üblichen Methoden, zum Beispiel durch Kristallisation oder Chromatographie, getrennt werden und die Ester anschließend wieder verseift werden. Die Trennung eines Stereoisomerengemisches kann auf der Stufe der Verbindungen der Formel I erfolgen oder auf der Stufe eines Zwischenprodukts im Verlaufe der Synthese.

Bei Vorliegen von beweglichen Wasserstoffatomen umfaßt die vorliegende Erfindung auch alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel I, zum Beispiel Lactam/Lactim-Tautomere. Als Beispiel für derartige Tautomere seien die Formen 1a und 1b von Verbindungen der Formel I genannt, in der R^3 für Hydroxy steht. Entsprechend sind tautomere Formen beispielsweise möglich, wenn R^5 in der Formel I für Hydroxy steht.



1a



1b

Enthalten die Verbindungen der Formel I eine oder mehrere saure oder basische Gruppen, so sind auch die entsprechenden physiologisch oder toxikologisch verträglichen Salze Gegenstand der Erfindung, insbesondere die pharmazeutisch verwendbaren Salze. So können die Verbindungen der Formel I, die eine oder mehrere saure Gruppen enthalten, zum Beispiel Hydroxygruppen im Pyridinring oder COOH-Substituenten in Phenylringen, an diesen Gruppen beispielsweise als Alkalimetallsalze, Erdalkalimetallsalze oder als Ammoniumsalze vorliegen und erfindungsgemäß verwendet werden. Beispiele für solche Salze sind Natriumsalze, Kaliumsalze, Calciumsalze, Magnesiumsalze oder Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Ethanolamin, Triethanolamin oder Aminosäuren. Verbindungen der Formel I, die eine oder mehrere basische, das heißt protonierbare, Gruppen enthalten, können in Form ihrer Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren vorliegen und erfindungsgemäß verwendet werden, zum Beispiel als Salze mit Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäuren, Oxalsäure, Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Salicylsäure, Benzoesäure, Ameisensäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Sulfaminsäure, Phenylpropionsäure, Gluconsäure Ascorbinsäure, Isonicotinsäure, Zitronensäure, Adipinsäure usw. Enthalten die Verbindungen der Formel I gleichzeitig saure und basische Gruppen im Molekül, so gehören neben den geschilderten Salzformen auch innere Salze oder Betaine zu der Erfindung. Salze können aus den Verbindungen der Formel I nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren erhalten werden, beispielsweise durch Vereinigung mit einer organischen oder anorganischen Säure oder Base in einem Lösungsmittel oder Dispergiermittel, oder auch durch Anionenaustausch oder Kationenaustausch aus anderen Salzen. Die vorliegende Erfindung umfaßt auch alle Salze der Verbindungen der Formel I, die sich wegen geringer physiologischer Vorträglichkeit nicht direkt für eine Verwendung in Arzneimitteln eignen aber zum Beispiel als Zwischenprodukte für chemische Reaktionen oder für die Herstellung physiologisch verträglicher Salze in Betracht kommen.

Die vorliegende Erfindung umfaßt weiterhin alle Solvate von Verbindungen der Formel I, zum Beispiel Hydrate oder Addukte mit Alkoholen, sowie Derivate der Verbindungen der Formel I, zum Beispiel Ester, Pro-Drugs und Metabolite, die wie die Verbindungen der Formel I wirken.

In der Formel I steht X bevorzugt für O oder S, besonders bevorzugt für O.

R¹ steht bevorzugt für Wasserstoff, Formyl, Halogen, die Gruppe R²⁰CH(OH) oder die Gruppe ((C₁-C₆)-Alkyl)₂N-CH₂, wobei R²⁰ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, das gesättigt ist oder eine Dreifachbindung enthält und das unsubstituiert ist oder durch eine Gruppe ((C₁-C₆)-Alkyl)₂N substituiert ist, oder für unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl steht, und wobei in einem Rest ((C₁-C₆)-Alkyl)₂N die Alkylreste gleich oder verschieden sein können. Besonders bevorzugt steht R¹ für Wasserstoff, Formyl oder die Gruppe R²¹CH(OH), wobei R²¹ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder unsubstituiertes Phenyl steht. Bevorzugt befindet sich der Rest R¹ in der 5-Position der Heterocyclus, also des Furanrings, Thio-
pnenrings oder Pyrrolrings.

R^{1a} steht bevorzugt für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, besonders bevorzugt für Wasserstoff.

R² steht bevorzugt für (C₁-C₆)-Alkyl oder in der Phenylgruppe unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl-(C₁-C₂)-alkyl, besonders bevorzugt für (C₁-C₆)-Alkyl oder in der Phenylgruppe unsubstituiertes oder substituiertes Benzyl. Ganz besonders bevorzugt steht R² für unsubstituiertes Benzyl oder tert-Butyl.

R³ und R⁵ stehen bevorzugt unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder Hydroxy, besonders bevorzugt für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder Hydroxy, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Hydroxy und ganz besonders bevorzugt für (C₁-C₄)-Alkyl oder Hydroxy, insbesondere für Methyl oder Hydroxy.

R⁴ steht bevorzugt für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl, besonders bevorzugt für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, ganz besonders bevorzugt für Wasserstoff.

Bevorzugt ist es auch, wenn einer oder mehrere der Reste R³, R⁴ und R⁵ eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, in denen einer oder mehrere der darin enthaltenen Reste bevorzugte Bedeutungen haben, wobei alle Kombinationen von bevorzugten Substituentendefinitionen umfaßt werden. Auch von allen bevorzugten Verbindungen der Formel I umfaßt die vorliegende Erfindung alle ihre stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

Eine Gruppe von bevorzugten Verbindungen der Formel I bilden solche Verbindungen, in denen in der Formel I X für O oder S steht;

R¹ für Wasserstoff, Formyl, Halogen, die Gruppe R²⁰CH(OH) oder die Gruppe ((C₁-C₆)-Alkyl)₂N-CH₂ steht, wobei R²⁰ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, das gesättigt ist oder eine Dreifachbindung enthält und das unsubstituiert ist oder durch eine Gruppe ((C₁-C₆)-Alkyl)₂N substituiert ist, oder für unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl steht, und R¹ sich in der 5-Position befindet;

R^{1a} für Wasserstoff steht;

R² für (C₁-C₆)-Alkyl oder in der Phenylgruppe unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl-(C₁-C₂)-alkyl steht;

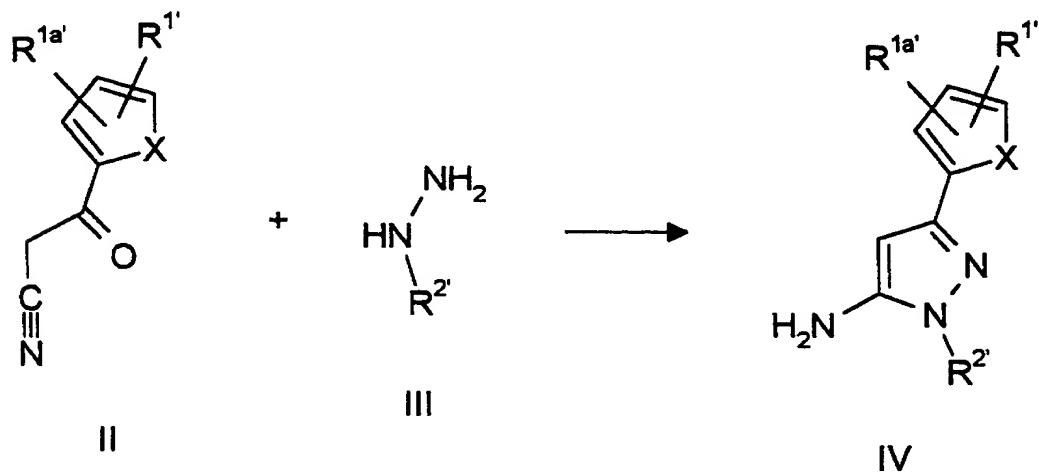
R³ und R⁵ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder Hydroxy stehen;

R⁴ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Gemische davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können beispielsweise analog dem in J. Het. Chem. 12 (1975) 1303 und J. Het. Chem. 15 (1978) 319 beschriebenen Verfahren hergestellt werden, das im folgenden erläutert ist und das ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist.

Ausgangssubstanzen für den ersten Schritt der Herstellung sind die β -Ketonitrile der Formel II, die mit den Hydrazinen der Formel III oder deren Salzen zu den Aminopyrazolen der Formel IV umgesetzt werden können.



In den Formeln II, III und IV haben X, R¹, R^{1a} und R², die oben für X, R¹, R^{1a} und R² angegebenen Bedeutungen und zusätzlich können in den Resten R¹, R^{1a} und R² funktionelle Gruppen in geschützter Form oder in Form von Vorstufen vorliegen. Geeignete Schutzgruppen bzw. günstige Vorstufen für funktionelle Gruppen in diesen Resten sind dem Fachmann bekannt. Beispielsweise kann eine Carbonylgruppe in diesen Resten zunächst in geschützter Form vorliegen, zum Beispiel in Form eines Acetals oder Ketals, oder es kann eine Aminogruppe in acylierter Form vorliegen, oder es kann

ein Wasserstoffatom als Vorstufe für eine Gruppe vorliegen, die in einer später durchgeführten elektrophilen Substitutionsreaktion eingeführt wird, oder es können Abwandlungen von erfindungsgemäßen funktionellen Gruppen in andere erfindungsgemäße Gruppen durchgeführt werden.

Geeignete Verbindungen der Formeln II und III für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind kommerziell erhältlich oder können nach oder analog zu Verfahren erhalten werden, die in der Literatur beschrieben sind, zum Beispiel in den Standardwerken Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Thieme-Verlag, Stuttgart, oder Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York. Die heterocyclischen Acylacetonitrile der Formel II können zum Beispiel durch Acylierung von Acetonitril oder von Cyanessigester mit heterocyclischen Estern oder Acylchloriden in Gegenwart einer Base wie Lithiumdiisopropylamid und, im Falle der Cyanessigester, anschließende Abspaltung der Estergruppe erhalten werden. Die Hydrazine der Formel III können zum Beispiel durch Alkylierung von geeigneten Hydrazinderivaten oder durch Reduktion von Hydrazonen erhalten werden.

Die Umsetzungen der β -Ketonitrile der Formel II mit den Hydrazinen der Formel III oder deren Salzen werden bevorzugt in einem Lösungsmittel oder Dispergiermittel vorgenommen. Geeignete Lösungsmittel sind zum Beispiel Wasser, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder Butanol, Ether wie Diethylether, Dipropylether, Dibutylether, tert-Butylmethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, Monoether und Diether des Ethylenglykols und des Di- und Triethylenglykols wie Ethylenglykolmonomethylether, Ethylenglykolmonoethylether, Ethylenglykoldimethylether, Ethylenglykolmonobutylether, Diethylenglykolmonomethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Ester wie Essigsäureethylester oder Essigsäurebutylester, Amide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder Hexamethylphosphorsäuretriamid Nitrile wie Acetonitril, Säuren wie Essigsäure, Sulfoxide und Sulfone wie Dimethylsulfoxid oder Sulfolan, Kohlenwasserstoffe und chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Benzinfraktionen, Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Methylenchlorid oder Chloroform. Es können auch Mischungen von zwei oder mehr Lösungsmitteln eingesetzt werden, beispielsweise Mischungen aus Wasser und Alkoholen oder Mischungen aus Wasser und Säuren. Bevorzugte Lösungsmittel sind Alkohole wie Methanol und Ethanol.

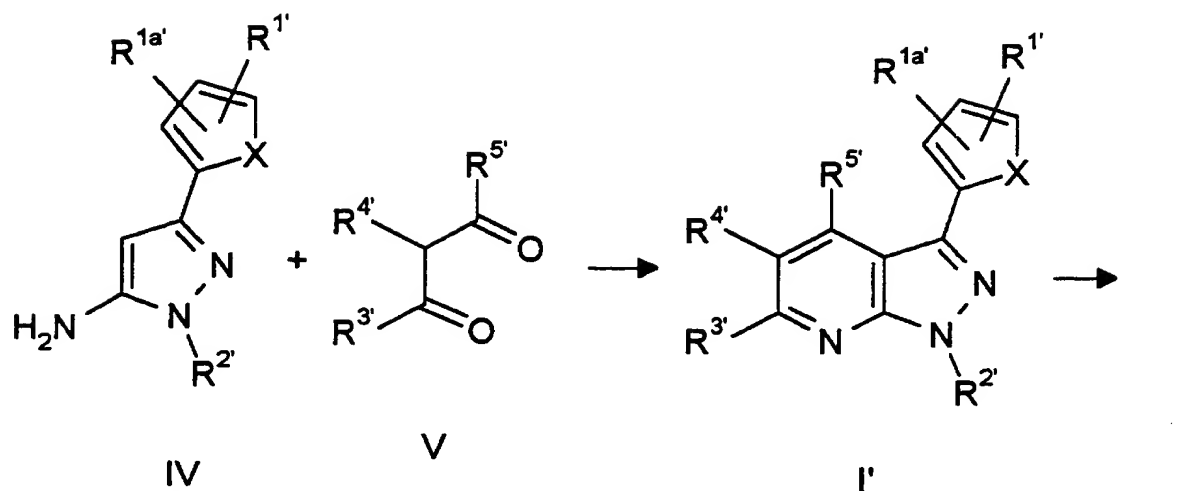
Die Umsetzung der Verbindungen der Formeln II und III kann in einem weiten Temperaturbereich durchgeführt werden. Im allgemeinen wird sie bei Temperaturen von 0°C bis 150°C, bevorzugt bei Temperaturen von 20°C bis 120°C durchgeführt. Besonders bevorzugt ist es, sie unter Rückfluß bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches durchzuführen, zum Beispiel bei der Siedetemperatur des Methanols oder Ethanols. Die Reaktionsdauer richtet sich nach dem Einzelfall und hängt zum Beispiel von der Reaktivität der Reaktionspartner und den Reaktionsbedingungen ab. Im allgemeinen ist, wenn die Umsetzung in Methanol oder Ethanol bei Siedetemperatur durchgeführt wird, die Umsetzung nach 1 bis 10 Stunden beendet. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches kann nach Standardverfahren erfolgen und das Produkt gewünschtenfalls nach üblichen Reinigungsmethoden, zum Beispiel durch Umkristallisation, Destillation, Sublimation oder durch Chromatographie gereinigt werden.

Als Reaktion einer Carbonylverbindung mit einer Aminoverbindung kann die Umsetzung der Verbindungen der Formeln II und III sowohl durch den Zusatz von Basen als auch den Zusatz von Säuren beschleunigt werden. Geeignete Säuren sind zum Beispiel organische Carbonsäuren und Sulfonsäuren wie Essigsäure, Trifluoressigsäure, Methansulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure, anorganische Säuren wie Chlorwasserstoff, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, saure Salze wie Ammoniumsalze oder Hydrogenphosphate, oder saure Ionenaustauscher. Geeignete Basen sind zum Beispiel Hydroxide, Carbonate, Hydrogencarbonate, Acetate oder Alkoholate von Alkalimetallen und Erdalkalimetallen, zum Beispiel Natriumhydroxid, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Natriumacetat, Natriummethylat, Natriumethylat, Kaliumcarbonat, Kalium-tert-butylat, basische Ionenaustauscher oder Amine wie Triethylamin oder Pyridin.

Werden freie Hydrazine der Formel III eingesetzt, so ist es vielfach besonders vorteilhaft, die Umsetzung mit den Verbindungen der Formel II unter saurer Katalyse durchzuführen. Als Katalysatoren kommen die beispielhaft genannten Säuren in Betracht. Es kann auch günstig sein, einen bestimmten pH-Wert einzustellen oder in Gegenwart eines Puffersystems zu arbeiten. Bevorzugt ist es, die Umsetzung von Verbindungen der Formel II mit freien Hydrazinen der Formel III in Gegenwart von Essigsäure durchzuführen. Die Art und Menge eines zugesetzten sauren Katalysators richten sich nach dem Einzelfall und hängen zum Beispiel von der Reaktivität der Reaktionspartner, dem Lösungsmittel oder der vorgesehenen Temperatur ab. Wird zum Beispiel eine Säure wie Essigsäure verwendet, so kann diese je nach der eingesetzten Menge sowohl als Lösungsmittel als auch als Katalysator fungieren. Wird an Stelle eines freien Hydrazins ein Säureadditionssalz eines Hydrazins eingesetzt, zum Beispiel ein R^2 -substituiertes Hydraziniumchlorid oder Hydraziniumsulfat, so wird damit bereits eine saure Verbindung in das Reaktionsgemisch eingebracht, die katalytisch wirken kann. Bei Verwendung eines Hydraziniumsalzes ist es vielfach besonders günstig, einen Teil der durch dieses eingebrachten Säure durch Zusatz einer gewissen Menge einer Base abzufangen, zum Beispiel durch Zusatz von Natriumacetat oder einer anderen abstumpfenden Substanz zum Reaktionsgemisch.

Im Einzelfall kann je nach den Reaktionsbedingungen und den Reaktivitäten der Reaktionspartner die NH_2 -Gruppe des Hydrazins der Formel III statt mit der Carbonylgruppe in der Verbindung der Formel II auch mit der Nitrilgruppe reagieren. In diesem Falle kann die Umsetzung auch zu dem unerwünschten Isomeren des Aminopyrazols der Formel IV führen, in dem sich die Aminogruppe in der 3-Position und der Heterocyclus in der 5-Position befindet. Der Reaktionsverlauf läßt sich gegebenenfalls durch die Wahl der Reaktionsbedingungen steuern. Liefert die Umsetzung der Verbindungen der Formeln II und III Gemische der isomeren Pyrazole, so können diese nach üblichen Verfahren in die Komponenten aufgetrennt werden, zum Beispiel durch Umkristallisation, Destillation, Sublimation oder Chromatographie.

Im zweiten Schritt der Herstellung der Verbindungen der Formel I werden dann die Aminopyrazole der Formel IV mit 1,3-Dicarbonylverbindungen der Formel V zu den Pyrazolopyridinen der Formel I' umgesetzt.



Entsprechend den obigen Erläuterungen zu den Formeln II, III und IV haben auch in den Formeln V und I' die Reste X, R¹, R^{1a}, R², R³, R⁴ und R⁵ die oben für X, R¹, R^{1a}, R², R³, R⁴ und R⁵ angegebenen Bedeutungen und zusätzlich können in den Resten R¹, R^{1a}, R², R³, R⁴ und R⁵ wiederum funktionelle Gruppen in geschützter Form oder in Form von Vorstufen vorliegen. Aus den Verbindungen der Formel I' können dann gegebenenfalls Verbindungen der Formel I erhalten werden, indem man in einem oder mehreren anschließenden Reaktionsschritten die in geschützter Form bzw. in Form von Vorstufen vorliegenden Gruppen in die gewünschten, in den obigen Definitionen von R¹, R^{1a}, R², R³, R⁴ und R⁵ genannten funktionellen Gruppen überführt oder erfindungsgemäße Gruppen modifiziert.

Sollen Verbindungen der Formel I hergestellt werden, in denen die Reste R³ und R⁵ in der Formel I bzw. die Reste R^{3'} und R^{5'} in der Formel I' beide für Reste aus der Reihe Wasserstoff, Alkyl, Phenyl und Phenylalkyl stehen, so handelt es sich bei den Verbindungen der Formel V um β -Dialdehyde, β -Ketoaldehyde oder β -Diketone. Sollen Verbindungen hergestellt werden, in denen einer der Reste R³ und R⁵ in der Formel I bzw. der Reste R^{3'} und R^{5'} in der Formel I' für Hydroxy oder einen in einem späteren Reaktionsschritt aus einer Hydroxygruppe erhältlichen Alkoxyrest oder Benzyloxyrest steht, so handelt es sich bei den Verbindungen der Formel V um β -Aldehydsäurederivate oder β -Ketosäurederivate. Als Säurederivate kommen hier insbesondere die Ester in Betracht, zum Beispiel die (C₁-C₄)-Alkylester wie die Methylester oder die Ethylester. Sollen Verbindungen hergestellt werden, in denen die Reste R³ und R⁵ in der Formel I bzw. der Reste R^{3'} und R^{5'} in der Formel I' beide für Hydroxy oder daraus in einem späteren Schritt erhältliche Alkoxyreste oder Benzyloxyreste stehen, so handelt es sich bei den Verbindungen der Formel V um Malonsäurederivate. Auch als Malonsäurederivate kommen wiederum insbesondere die (C₁-C₄)-Alkylester wie die Methylester oder die Ethylester in Betracht. Alle diese Verbindungen der Formel V sind in großer Zahl kommerziell erhältlich oder können nach oder analog zu Verfahren erhalten werden, die in der Literatur, zum Beispiel den oben genannten Standardwerken, ausführlich beschrieben sind. Aldehydgruppen und Ketongruppen können in den Verbindungen der Formel V auch in Form von Acetalen oder Ketalen vorliegen, beispielsweise in Form der geminalen Dimethoxyverbindungen, der geminalen Diethoxyverbindungen oder der Dioxolane, aus denen die Aldehydgruppen oder Ketongruppen erst während der Umsetzung freigesetzt werden, zum Beispiel durch eine Säure.

Auch die Umsetzungen von Verbindungen der Formel IV mit den Dicarbonylverbindungen der Formel V werden bevorzugt in einem Lösungsmittel oder Dispergiermittel vorgenommen. Geeignete Lösungsmittel sind auch hier zum Beispiel Wasser, Alkohole, Ether, Monoether und Diether des Ethylenglykols und des Di- und Triethylenglykols, Amide, Säuren, Sulfoxide und Sulfone Kohlenwasserstoffe und chlorierte Kohlenwasserstoffe. Die oben genannten Beispiele für diese Lösungsmittel gelten auch hier. Je nach dem Einzelfall kann es hier aber auch angebracht sein, bei höheren Temperaturen als im ersten Schritt zu arbeiten, so daß neben den oben beispielhaft genannten Lösungsmitteln auch entsprechende höhersiedende Lösungsmittel in Betracht kommen, zum höhersiedende Alkohole wie Decanol oder höhersiedende Ether wie Diphenylether. Es können auch wiederum Mischungen von zwei oder mehr Lösungsmitteln eingesetzt werden. Ein bevorzugte Lösungsmittel ist Eisessig (Essigsäure). Die Umsetzung der Verbindungen der Formeln IV und V wird im allgemeinen bei Temperaturen von 0°C bis 200°C, bevorzugt bei Temperaturen von 50°C bis 200°C durchgeführt. Besonders bevorzugt ist, sie unter Rückfluß bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels durchzuführen, sie kann aber beispielsweise auch unter Druck in einem Autoklaven durchgeführt werden. Die Reaktionsdauer richtet sich wiederum nach dem Einzelfall und hängt zum Beispiel von der Reaktivität der Reaktionspartner und den Reaktionsbedingungen ab. Im allgemeinen ist die Umsetzung nach 1 bis 12 Stunden beendet. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches kann nach Standardverfahren erfolgen und das Produkt gewünschtenfalls nach üblichen Reinigungsmethoden gereinigt werden.

Auch die Umsetzung der Verbindungen der Formeln IV und V kann sowohl den Zusatz von Basen als auch den Zusatz von Säuren beschleunigt werden. In vielen Fällen besonders günstig und daher bevorzugt ist die Verwendung von sauren Katalysatoren. Die obigen Ausführungen zur Katalyse und die oben genannten Beispiele für Basen und Säuren gelten auch hier. Ein besonders bevorzugter Katalysator für die Umsetzung der Verbindungen der Formeln IV und V ist Essigsäure, die wiederum besonders günstig sowohl als Lösungsmittel als auch als Katalysator eingesetzt werden kann.

Auch bei den Umsetzungen der Verbindungen der Formeln IV und V können im Einzelfall kann je nach den Reaktionsbedingungen und den Reaktivitäten der Reaktionspartner Isomerengemische entstehen: Ist die Verbindung der Formel V nicht symmetrisch, kann neben der Verbindung der Formel I' das entsprechende Pyrazolopyridin entstehen, in dem

die Reste R^3 und R^5 vertauscht sind. Liefert die Umsetzung der Verbindungen der Formeln IV und V ein Gemisch der beiden isomeren Verbindungen, so können diese nach üblichen Verfahren in die Komponenten aufgetrennt werden, zum Beispiel durch Umkristallisation, Destillation, Sublimation oder Chromatographie.

- In den Verbindungen der Formeln I' können, wie schon oben gesagt, die Reste R^1 , R^{1a} , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die in den Definition von R^1 , R^{1a} , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 angegebenen Bedeutungen haben, so daß die nach dem erläuterten Syntheseverfahren erhaltenen Reaktionsprodukte der Formel I' bereits erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I darstellen. Es können aber in den nach dem erläuterten Syntheseverfahren erhaltenen Verbindungen der Formel I' auch noch in vielfältiger Weise strukturelle Abwandlungen vorgenommen werden. Wie schon gesagt, kann es sich dabei um die Freisetzung von funktionellen Gruppen handeln, die während der Synthese in geschützter Form vorlagen. Es können aber auch in erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I' nach üblichen chemischen Methoden zusätzliche funktionelle Gruppen eingeführt werden oder in erfindungsgemäßen Verbindungen vorhandene Strukturelemente oder funktionelle Gruppe nach üblichen Methoden in andere Strukturelemente oder funktionelle Gruppen abgewandelt werden. Diese Methoden sind dem Fachmann wohl bekannt und zum Beispiel in den bereits genannten Standardwerken ausführlich beschrieben, also zum Beispiel in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Thieme-Verlag, Stuttgart, oder Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York, oder in Jerry March, Advanced Organic Chemistry, 4. Aufl., John Wiley & Sons, New York. Eine gegebenenfalls notwendige Anpassung von Reaktionsbedingungen an die Reaktivität der Verbindungen der Formel I' bereitet dem Fachmann keine Probleme. Im folgenden sind einige in Betracht kommende Reaktionstypen beispielhaft genannt.

- Ein besonders wertvoller Reaktionstyp zur Einführung von Resten R^1 oder R^{1a} bei der Herstellung von Verbindungen der Formel I ist eine elektrophile aromatische Substitution an dem in der 3-Position des Pyrazolopyridins gebundenen Furanring, Thiophenring oder Pyrrolring, die in einem weiteren Reaktionsschritt nach der Umsetzung der Verbindungen der Formeln IV und V durchgeführt wird. Dadurch können funktionelle Gruppe in das Molekül eingeführt werden, die anschließend vielfältig abgewandelt werden können. Ein besonders günstiger und bevorzugter Weg zur Herstellung einer Vielzahl erfindungsgemäßer Verbindungen geht von Verbindungen der Formel II aus, in der einer der Reste R^1 und R^{1a} für Wasserstoff oder Alkyl steht und der andere für Wasserstoff steht, und insbesondere beide Reste R^1 und R^{1a} für Wasserstoff stehen. Dieser Weg führt nach dem oben beschriebenen Verfahren zunächst zu Verbindungen der Formel I', in der einer der Reste R^1 und R^{1a} für Wasserstoff oder Alkyl steht und der andere für Wasserstoff steht, und insbesondere beide Reste R^1 und R^{1a} für Wasserstoff stehen. In diese Verbindungen der Formel I', also erst nach dem Aufbau des Pyrazolopyridin-Systems, werden auf diesem bevorzugten Weg dann durch elektrophile aromatische Substitutionen in den Furanring, Thiophenring oder Pyrrolring für R^1 und/oder R^{1a} stehende funktionelle Gruppen eingeführt, die anschließend noch abgewandelt werden können. Die somit in den Formeln II, IV und I' zunächst für Wasserstoff stehenden Reste R^1 und/oder R^{1a} können dabei als die oben erwähnten Vorstufen der später eingeführten Reste R^1 und/oder R^{1a} angesehen werden. Dieser Weg führt zu einer Gruppe erfindungsgemäßer Verbindungen, in der mindestens einer der Reste R^1 und R^{1a} eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat. Als elektrophile aromatische Substitutionen kommen zum Beispiel Formylierungen wie die Vilsmeier-Formylierung, Acylierungen, Halogenierungen, beispielsweise mit N-Halogensuccinimiden, Chlormethylierungen oder Aminoalkylierungen wie die Mannich-Reaktion, beispielsweise mit Formaldehyd und einem sekundären Amin, in Betracht. Wie derartige Reaktionen durchzuführen sind, ist dem Fachmann wohl bekannt, ist ausführlich in den genannten Standardwerken beschrieben und geht aus den Ausführungsbeispielen hervor.

- Carbonylgruppen in Acylgruppen oder insbesondere in Aldehydgruppen, die zum Beispiel durch eine elektrophile aromatische Substitution in das Molekül eingeführt worden sein können, können nach Standardverfahren zu Alkoholgruppen reduziert werden, zum Beispiel durch Reduktion mit komplexen Hydriden wie Natriumborhydrid oder Lithiumborhydrid in Alkoholen oder Ethern. Weiterhin können metallorganische Verbindungen, zum Beispiel Grignardverbindungen oder lithiumorganische Verbindungen, an Carbonylgruppen addiert werden. Beispielsweise kann so durch Reduktion bzw. durch Umsetzung mit metallorganischen Verbindungen eine Aldehydgruppe CHO in die Gruppe $R^{20}CH(OH)$ überführt werden. Reduktionen und Umsetzungen mit metallorganischen Verbindungen können auch stereoselektiv erfolgen. Carbonylverbindungen oder Hydroxyverbindungen oder zum Beispiel Sulfonsäureester wie Mesylate oder Tosylate von Hydroxyverbindungen können auch bis zur Stufe des Kohlenwasserstoffs reduziert werden. Eine Alkoholgruppe $CH(OH)$ kann auch wiederum zu einer Carbonylgruppe CO oxidiert werden, wie sie zum Beispiel in einer für R^1 stehenden Gruppe $R^{10}CO$ vorliegt, beispielsweise mit Hilfe von Dimethylsulfoxid und einem aktivierenden Agens nach Standardverfahren oder durch Oppenauer-Oxidation.

- Hydroxyalkylverbindungen können zum Beispiel mit anorganischen Säurehalogeniden wie Thionylchlorid oder Thionylbromid in die Halogenverbindungen überführt werden, an denen wiederum Austauschreaktionen mit Alkoholen unter Bildung von Ethern, mit Halogeniden unter Halogenaustausch oder mit Aminen durchgeführt werden können. Zur Durchführung derartiger Austauschreaktionen können Hydroxyalkylverbindungen zum Beispiel auch zunächst durch Umsetzung mit Sulfonsäurechloriden wie Tosylchlorid oder Mesylchlorid aktiviert werden. Aminoverbindungen können auch direkt aus Carbonylverbindungen erhalten werden.

- Hydroxyalkylverbindungen können mit Carbonsäuren in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Agens oder mit reaktiven Carbonsäurederivaten wie Säureanhydriden, gemischten Säureanhydriden oder Säurechloriden in Ester überführt werden. Entsprechend können Aminoalkylverbindungen auf diese Weise zu Amidien acyliert werden. Hydroxygruppen können weiterhin zum Beispiel mit Alkylhalogeniden und Benzylhalogeniden oder den Sulfonsäureestern von Alkylalkoholen und Benzylalkoholen verethert werden. Letzteres gilt auch für Hydroxygruppen, die für die Reste R^3 und/oder R^5 im Pyridinring stehen.

Weiterhin können vielfältige Abwandlungen von Substituenten an Phenylringen durchgeführt werden.

- Bei allen diesen Reaktionen handelt es sich um Standardreaktionen, die dem Fachmann wohl vertraut sind und zu denen sich nähere Angaben zum Beispiel in den genannten Standardwerken finden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I bewirken über die Aktivierung der löslichen Guanylat-Cyclase (sGC) eine Erhöhung der cGMP-Konzentration und sind deshalb wertvolle Agenzien zur Therapie und Prophylaxe von Krankheiten, die mit einem niedrigen oder erniedrigten cGMP-Spiegel verbunden sind oder durch einen solchen verur-

sacht werden oder zu deren Therapie oder Prophylaxe eine Erhöhung des vorhandenen cGMP-Spiegels angestrebt wird. Die Aktivierung der sGC durch die Verbindungen der Formel I kann zum Beispiel in dem unten beschriebenen Aktivitätsassay untersucht werden.

Krankheiten und pathologische Zustände, die mit einem niedrigen cGMP-Spiegel verbunden sind oder bei denen eine Erhöhung des cGMP-Spiegels angestrebt wird und zu deren Therapie und Prophylaxe Verbindungen der Formel I eingesetzt werden können, sind zum Beispiel Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie endotheliale Dysfunktion, diastolische Dysfunktion, Atherosklerose, Bluthochdruck, stabile und instabile Angina pectoris, Thrombosen, Restenosen, Myocardinfarkt, Schlaganfälle, Herzinsuffizienz oder Pulmonalhypertonie, oder zum Beispiel erektile Dysfunktion, Asthma bronchiale, chronische Niereninsuffizienz und Diabetes. Verbindungen der Formel I können darüber hinaus eingesetzt werden bei der Therapie der Leberzirrhose sowie aufgrund ihrer zum Teil synergistischen Wirkung mit der retrograden Messenger-Substanz NO zur Verbesserung einer eingeschränkten Lernfähigkeit oder Gedächtnisleistung.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können somit am Tier, bevorzugt am Säugtier, und insbesondere am Menschen als Arzneimittel für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze zur Anwendung als Arzneimittel, ihre Verwendung zur Normalisierung eines gestörten cGMP-Haushalts und insbesondere ihre Verwendung in der Therapie und Prophylaxe der oben genannten Krankheitsbilder, sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Medikamenten dafür. Weiterhin sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung pharmazeutische Präparate, die als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon neben üblichen pharmazeutisch einwandfreien Trägerstoffen und Zusatzstoffen enthalten.

Die Arzneimittel können oral, zum Beispiel in Form von Pillen, Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Granulaten, Hart- und Weichgelatinekapiteln, wäßrigen, alkoholischen oder öligen Lösungen, Sirupen, Emulsionen oder Suspensionen, oder rektal, zum Beispiel in Form von Suppositorien, verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch parenteral erfolgen, zum Beispiel subkutan, intramuskulär oder intravenös in Form von Injektionslösungen oder Infusionslösungen. Weitere in Betracht kommende Applikationsformen sind zum Beispiel die perkutane oder topische Applikation, zum Beispiel in Form von Salben, Tinkturen, Sprays oder transdermalen therapeutischen Systemen, oder die inhalative Applikation in Form von Nasalsprays oder Aerosolmischungen, oder zum Beispiel Mikrokapseln, Implantate oder Rods. Die bevorzugte Applikationsform hängt zum Beispiel von der zu behandelnden Krankheit und ihrer Stärke ab.

Die pharmazeutischen Präparate enthalten normalerweise 0,5 bis 90 Gewichtsprozent der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze. Die Herstellung der pharmazeutischen Präparate kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Dazu werden ein oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zusammen mit einem oder mehreren festen oder flüssigen galenischen Trägerstoffen und/oder Hilfsstoffen und, wenn gewünscht, in Kombination mit anderen Arzneimittelwirkstoffen mit therapeutischer oder prophylaktischer Wirkung in eine geeignete Verabreichungsform bzw. Dosierungsform gebracht, die dann als Arzneimittel in der Humanmedizin oder Veterinärmedizin verwendet werden kann.

Für die Herstellung beispielsweise von Pillen, Tabletten, Dragees und Hartgelatinekapiteln kann man Lactose, Stärke, zum Beispiel Maisstärke, oder Stärkederivate, Talk, Stearinsäure oder deren Salze, etc. verwenden. Trägerstoffe für Weichgelatinekapiteln und Suppositorien sind zum Beispiel Fette, Wachse, halbfeste und flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Lösungen, zum Beispiel Injektionslösungen, oder von Emulsionen oder Sirupen eignen sich beispielsweise Wasser, physiologische Kochsalzlösung, Alkohole wie Ethanol, Glycerin, Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glucose, Mannit, pflanzliche Öle etc. Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können auch lyophilisiert werden und die erhaltenen Lyophilisate zum Beispiel zur Herstellung von Injektions- oder Infusionspräparaten verwendet werden. Als Trägerstoffe für Mikrokapseln, Implantate oder Rods eignen sich zum Beispiel Mischpolymerisate aus Glykolsäure und Milchsäure.

Die pharmazeutischen Präparate können neben den Wirkstoffen und Trägerstoffen noch übliche Zusatzstoffe enthalten, zum Beispiel Füllstoffe, Spreng-, Binde-, Gleit-, Netz-, Stabilisierungs-, Emulgier-, Dispergier-, Konservierungs-, Süß-, Färb-, Geschmacks- oder Aromatisierungs-, Dickungs-, Verdünnungsmittel, Puffersubstanzen, ferner Lösungsmittel oder Lösungsvermittler oder Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Überzugsmittel oder Antioxidantien.

Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon hängt vom Einzelfall ab und ist wie üblich für eine optimale Wirkung den individuellen Gegebenheiten anzupassen. So hängt sie ab von der Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Menschen oder Tieres, von der Wirkstärke und Wirkdauer der eingesetzten Verbindungen, davon, ob akut oder chronisch therapiert wird oder Prophylaxe betrieben wird, oder davon, ob neben Verbindungen der Formel I weitere Wirkstoffe verabreicht werden. Im allgemeinen ist eine Tagesdosis von etwa 0,01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg, insbesondere 0,3 bis 5 mg/kg (jeweils mg pro kg Körpergewicht) bei Verabreichung an einen ca. 75 kg schweren Erwachsenen zur Erzielung wirksamer Ergebnisse angemessen. Die Tagesdosis kann in einer Einzeldosis verabreicht werden oder, insbesondere bei der Applikation größerer Mengen, in mehrere, zum Beispiel zwei, drei oder vier Einzeldosen aufgeteilt werden. Gegebenenfalls kann es, je nach individuellem Verhalten erforderlich werden, von der angegebenen Tagesdosis nach oben oder nach unten abzuweichen. Pharmazeutische Präparate enthalten normalerweise 0,2 bis 500 mg, vorzugsweise 1 bis 200 mg Wirkstoff der Formel I und/oder dessen physiologisch verträgliche Salze pro Dosis.

Die Verbindungen der Formel I aktivieren die lösliche Guanylatcyclase. Aufgrund dieser Eigenschaft können sie außer als Arzneimittelwirkstoffe in der Humanmedizin und Veterinärmedizin auch als wissenschaftliches Tool oder als Hilfsmittel für biochemische Untersuchungen eingesetzt werden, bei denen eine derartige Beeinflussung der Guanylatcyclase beabsichtigt ist, sowie für diagnostische Zwecke, zum Beispiel in der in vitro-Diagnostik von Zell- oder Gewebeproben. Ferner können die Verbindungen der Formel I und ihre Salze, wie bereits oben erwähnt, als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe dienen.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie einzuschränken.

Beispiel 1

5 5-Amino-1-benzyl-3-(2-furyl)-pyrazol

Die Mischung aus 2,7 g (2-Furoyl)-acetonitril, 3,9 g Benzylhydrazin-dihydrochlorid, 3,3 g Natriumacetat und 50 ml Ethanol wurde 6 Stunden unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und der unlösliche Anteil abgesaugt. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt, wobei ein fester Rückstand verblieb, der aus Isopropanol umkristallisiert wurde und ein farbloses Produkt lieferte. Ausbeute: 2,4 g. Schmp.: 148°C

Beispiel 2

15 1-Benzyl-3-(2-furyl)-4,6-dimethyl-pyrazolo[3,4-b]pyridin

7,2 g 5-Amino-1-benzyl-3-(2-furyl)-pyrazol und 3,4 ml Acetylaceton wurden in 30 ml Eisessig gelöst und diese Mischung wurde 6 Stunden zum Sieden erhitzt. Die flüchtigen Anteile wurden im Vakuum abdestilliert und dieser Vorgang nach Zugabe von 30 ml Toluol wiederholt. Der verbleibende Rückstand wurde aus Isopropanol umkristallisiert und lieferte ein feinkristallines, farbloses Produkt. Ausbeute: 6,3 g. Schmp.: 83°C

Beispiel 3

25 1-Benzyl-3-(5-formyl-2-furyl)-4,6-dimethyl-pyrazolo[3,4-b]pyridin

2,5 g Phosphoroxychlorid wurden in 25 ml wasserfreiem Dimethylformamid (DMF) unter Eiskühlung gelöst und 45 Minuten bei Raumtemperatur stehen gelassen. Zu dieser Mischung wurden unter Umrühren 4,1 g 1-Benzyl-3-(2-furyl)-4,6-dimethylpyrazolo[3,4-b]pyridin gegeben und die Temperatur wurde auf 55°C gesteigert, wobei erst eine klare Lösung entstand, dann sich aber allmählich ein dicker Niederschlag bildete, so daß die Mischung mit weiteren 30 ml DMF verdünnt werden mußte. Nach 3 Stunden wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 60 ml Wasser verdünnt. Nach Abkühlen im Eisbad wurde der gebildete Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 4,0 g. Schmp.: 133°C

Beispiel 4

1-Benzyl-3-(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-4,6-dimethyl-pyrazolo[3,4-b]-pyridin-Hydrochlorid

Die Mischung aus 1,3 g 1-Benzyl-3-(2-furyl)-4,6-dimethyl-pyrazolo[3,4-b]-pyridin, 0,38 g 40%iger wäßriger Dimethylaminlösung, 0,19 g Paraformaldehyd und 15 ml Eisessig wurde 30 Minuten auf 85°C erhitzt. Die klare Mischung wurde im Vakuum eingeeengt, der ölige Rückstand in 20 ml Wasser aufgenommen und die Lösung durch Zugabe von Natriumbicarbonat neutralisiert. Mit tert-Butylmethylether wurde zweimal ausgeschüttelt. Das nach Trocknen und Einengen der vereinigten organischen Phasen erhaltene rohe Öl wurde aus Essigester als farbloses Hydrochlorid gefällt, das abgesaugt und getrocknet wurde. Ausbeute: 1,1 g. Schmp.: 203°C

Beispiel 5

50 1-Benzyl-3-(5-hydroxymethyl-2-furyl)-4,6-dimethyl-pyrazolo[3,4-b]-pyridin

Zur Suspension von 1,49 g 1-Benzyl-3-(5-formyl-2-furyl)-4,6-dimethyl-pyrazolo[3,4-b]-pyridin in 70 ml Ethanol wurden 0,34 g Natriumborhydrid gegeben und das Gemisch wurde ohne Kühlung gerührt. Die Innentemperatur stieg auf 35°C und es trat eine leichte Gasentwicklung auf. Die flüchtigen Anteile wurden nach 30 Minuten im Vakuum abgezogen und der verbleibende Rückstand mit Wasser verrührt, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildete, der abgesaugt und getrocknet wurde. Ausbeute: 1,36 g. Schmp.: 171°C

Beispiel 6

60 rac-1-Benzyl-3-(5-(1-hydroxypropyl)-2-furyl)-4,6-dimethyl-pyrazolo[3,4-b]-pyridin

Die Lösung von 1,42 g 1-Benzyl-3-(5-formyl-2-furyl)-4,6-dimethyl-pyrazolo[3,4-b]pyridin in 25 ml absolutem Tetrahydrofuran (THF) wurde auf 0°C abgekühlt. Dazu tropfte man die Lösung von 0,72 g Ethylmagnesiumbromid in 5 ml THF. Nach erfolgter Zugabe wurde ohne Kühlung 30 Minuten weitergerührt, mit Wasser versetzt und im Vakuum eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und daraus das Produkt durch Extraktion mit Essigester abgetrennt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde der Essigester abgedampft und der Rückstand aus n-Heptan unter Zusatz von 10% Dipropylether umkristallisiert. Ausbeute: 1,1 g.

Schmp.: 97°C

Beispiel 7

1-Benzyl-3-(2-furyl)-4,6-dihydroxy-pyrazolo[3,4-b]-pyridin 5

Die Mischung aus 12 g 5-Amino-1-benzyl-3-(2-furyl)-pyrazol, 9,6 g Malonsäurediethylester und 70 ml Diphenyl-ether wurde 3 Stunden auf 200°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 20 ml tert-Butylmethylether verdünnt und der Feststoff abgesaugt. Er wurde mit 100 ml Methanol verrührt und erneut abgesaugt. Ausbeute: 12,3 g.

Schmp.: 313°C 10

Beispiel 8

5-Amino-1-tert-butyl-3-(2-furyl)-pyrazol 15

Die Herstellung der Verbindung erfolgte analog dem Beispiel 1.
Schmp.: 77°C

Beispiel 9

1-tert-Butyl-3-(2-furyl)-4,6-dimethyl-pyrazolo[3,4-b]-pyridin 20

Die Herstellung erfolgte ausgehend von 5-Amino-1-tert-butyl-3-(2-furyl)-pyrazol analog dem Beispiel 2.
Schmp.: Öl 25

Beispiel 10

1-tert-Butyl-3-(5-formyl-2-furyl)-4,6-dimethyl-pyrazolo[3,4-b]-pyridin 30

Die Herstellung erfolgte ausgehend von 1-tert-Butyl-3-(2-furyl)-4,6-dimethylpyrazolo[3,4-b]pyridin analog dem Beispiel 3.
Schmp.: 103°C

Beispiel 11

1-Benzyl-3-(2-furyl)-pyrazolo[3,4-b]-pyridin 35

Zur Lösung aus 2,4 g 5-Amino-1-benzyl-3-(2-furyl)-pyrazol in 20 ml Ethanol und 7 ml 2 N Salzsäure wurden 1,5 g Zinkchlorid und 1,8 g 1,1,3,3-Tetramethoxypropan gegeben und die Mischung 3 Stunden bei 80°C gerührt. Danach wurden die flüchtigen Anteile im Vakuum abgedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Essigester extrahiert. Das nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Einengen verbliebene Öl wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Laufmittel: Methylenchlorid:Methanol 99 : 1). Ausbeute: 0,47 g.
Schmp.: Öl 45

Beispiel 12

rac-1-tert-Butyl-3-(5-(1-hydroxypropyl)-2-furyl)-4,6-dimethyl-pyrazolo[3,4-b]-pyridin 45

Die Verbindung wurde ausgehend von 1-tert-Butyl-3-(5-formyl-2-furyl)-4,6-dimethylpyrazolo[3,4-b]-pyridin analog dem Beispiel 6 hergestellt und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Laufmittel: Methylenchlorid: Methanol 98 : 2).
Schmp.: Öl 50

Beispiel 13

1-Benzyl-3-(2-furyl)-4,5,6-trimethyl-pyrazolo[3,4-b]pyridin 55

Die Herstellung erfolgte ausgehend von 3-Methyl-2,4-pentandion analog dem Beispiel 2.
Schmp.: 126°C 60

Beispiel 14

1-Benzyl-3-(2-furyl)-4-methyl-6-hydroxy-pyrazolo[3,4-b]pyridin 65

Die Herstellung erfolgte ausgehend von Acetessigsäureethylester analog dem Beispiel 2.
Schmp.: 248°C

Beispiel 15

1-Benzyl-3-(5-formyl-2-furyl)-4,5,6-trimethyl-pyrazolo[3,4-b]pyridin

- 5 Die Herstellung erfolgte ausgehend von 1-Benzyl-3-(2-furyl)-4,5,6-trimethylpyrazolo[3,4-b]pyridin analog dem Beispiel 3.
Schmp.: 127°C

Beispiel 16

1-Benzyl-3-(5-hydroxymethyl-2-furyl)-4,5,6-trimethyl-pyrazolo[3,4-b]pyridin

- 10 Die Herstellung erfolgte ausgehend von 1-Benzyl-3-(5-formyl-2-furyl)-4,5,6-trimethyl-pyrazolo[3,4-b]pyridin analog dem Beispiel 5.
15 Schmp.: 190°C

Beispiel 17

rac-1-Benzyl-3-(5-(1-hydroxy-1-phenyl-methyl)-2-furyl)-4,6-dimethyl-pyrazolo[3,4-b]pyridin

- 20 Die Herstellung erfolgte ausgehend von Phenylmagnesiumbromid analog dem Beispiel 6.
Schmp.: 153°C

Beispiel 18

rac-1-Benzyl-3-(5-(1-hydroxypropyl)-2-furyl)-4,5,6-trimethyl-pyrazolo[3,4-b]pyridin

- 25 Die Herstellung erfolgte ausgehend von 1-Benzyl-3-(5-formyl-2-furyl)-4,5,6-trimethyl-pyrazolo[3,4-b]pyridin analog dem Beispiel 6.
30 Schmp.: 137°C

Beispiel 19

rac-1-Benzyl-3-(5-(1-hydroxypentyl)-2-furyl)-4,6-dimethyl-pyrazolo[3,4-b]pyridin

- 35 Die Herstellung erfolgte ausgehend von Butylmagnesiumchlorid analog dem Beispiel 6.
Schmp.: 97°C

Beispiel 20

rac-1-Benzyl-3-(5-(1-hydroxy-2-methyl-propyl)-2-furyl)-4,6-dimethyl-pyrazolo[3,4-b]pyridin

- 40 Die Herstellung erfolgte ausgehend von Isopropylmagnesiumchlorid analog dem Beispiel 6.
Schmp.: 123°C

Beispiel 21

rac-1-Benzyl-3-(5-(1-hydroxy-4-dimethylamino-but-2-in-1-yl)-2-furyl)-4,5,6-trimethylpyrazolo[3,4-b]pyridin

- 50 Die Herstellung erfolgte analog dem Beispiel 6 ausgehend von 1-Benzyl-3-(5-formyl-2-furyl)-4,5,6-trimethyl-pyrazolo[3,4-b]pyridin und dem Lithiumsalz des N,N-Dimethylpropargylamins, das aus N, N-Dimethylpropargylamin und n-Butyllithium in Tetrahydrofuran bei -65°C hergestellt wurde.
Schmp.: Öl

Beispiel 22

5-Amino-1-benzyl-3-(2-thienyl)-pyrazol

- 55 Die Herstellung erfolgte ausgehend von (2-Thenoyl)-acetonitril analog dem Beispiel 1.
60 Schmp.: 128°C

Beispiel 23

1-Benzyl-3-(2-thienyl)-4-methyl-6-hydroxy-pyrazolo[3,4-b]pyridin

- 65 Die Herstellung erfolgte ausgehend von 5-Amino-1-benzyl-3-(2-thienyl)-pyrazol und Acetessigsäureethylester analog dem Beispiel 2.
Schmp.: 230°C

Beispiel 24

1-Benzyl-3-(2-thienyl)-4,6-dimethyl-pyrazolo[3,4-b]pyridin

Die Herstellung erfolgte ausgehend von 5-Amino-1-benzyl-3-(2-thienyl)-pyrazol analog dem Beispiel 2.
Schmp.: 122°C

5

Beispiel 25

1-Benzyl-3-(2-thienyl)-4-phenyl-6-methyl-pyrazolo[3,4-b]pyridin

Die Herstellung erfolgte ausgehend von 5-Amino-1-benzyl-3-(2-thienyl)-pyrazol und Benzoylacetone analog dem Beispiel 2.
Schmp.: 139°C

10

Beispiel 26

1-Benzyl-3-(2-thienyl)-4,6-dihydroxy-pyrazolo[3,4-b]pyridin

Die Herstellung erfolgte ausgehend von 5-Amino-1-benzyl-3-(2-thienyl)-pyrazol analog dem Beispiel 7.
Schmp.: 290°C (Zers.)

15

Beispiel 27

1-Benzyl-3-(5-brom-2-thienyl)-4,6-dimethyl-pyrazolo[3,4b]pyridin

Zur Mischung aus 1,6 g 1-Benzyl-3-(2-thienyl)-4,6-dimethyl-pyrazolo[3,4-b]pyridin und 20 ml Tetrachlorkohlenstoff wurden bei 0°C 0,94 g N-Bromsuccinimid und 1 ml Eisessig gegeben. Dann wurde 4 Stunden am Rückfluß erhitzt und die flüchtigen Anteile wurden im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde mit Wasser digeriert und nach Filtration aus Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute: 1,6 g.
Schmp.: 92°C.

25

30

Pharmakologische Untersuchung

Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase

35

Die Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase (sGC), die die Umwandlung von Guanosintriphosphat (GTP) in cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP) und Pyrophosphat katalysiert, durch die erfindungsgemäßen Verbindungen wurde mit Hilfe eines Enzym-Immuno-Assays (EIA) der Firma Amersham quantifiziert. Dazu wurden die Prüfsubstanzen zunächst mit sGC in Mikrotiterplatten inkubiert und dann die Menge des entstandenen cGMP bestimmt.

40

Die eingesetzte sGC war aus Rinderlunge isoliert worden (siehe Methods in Enzymology, Band 195, S. 377). Die Testlösungen (100 µl pro well) enthielten 50 mM Triethanolamin (TEA)-Puffer (pH 7,5), 3 mM MgCl₂, 3 mM reduziertes Glutathion (GSH), 0,1 mM GTP, 1 mM 3-Isobutyl-1-methylxanthin (IBMX), geeignet verdünnte Enzymlösung sowie die Prüfsubstanz bzw. bei den Kontrollversuchen Lösungsmittel. Die Prüfsubstanzen wurden in Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und die Lösung mit DMSO/Wasser verdünnt, so daß die Endkonzentration an Prüfsubstanz in der Testlösung 50 µM betrug. Die DMSO-Konzentration in der Testlösung betrug 5% (v/v). Die Reaktion wurde durch Zugabe der sGC gestartet. Der Reaktionsmix wurde für 15 bis 20 Minuten bei 37°C inkubiert und dann durch Eiskühlung und Zugabe des Stop-Reagens (50 mM EDTA, pH 8,0) gestoppt. Ein Aliquot von 50 µl wurde entnommen und zur Bestimmung des cGMP-Gehaltes mit dem Acetylierungs-Protokoll des Amersham-cGMP-EIA-Kits eingesetzt. Die Absorption der Proben wurde bei 450 nm (Referenz Wellenlänge 620 nm) in einem Mikrotiterplatten-Lesegerät gemessen. Die cGMP-Konzentration wurde über eine Eichkurve ermittelt, die unter denselben Versuchsbedingungen erhalten wurde. Die Aktivierung der sGC durch eine Prüfsubstanz wird angegeben als n-fache Stimulation der basalen Enzymaktivität, die bei den Kontrollversuchen (mit Lösungsmittel statt Prüfsubstanz) gefunden wurde (berechnet nach der Formel $n\text{-fache Stimulation} = \frac{[\text{cGMP}]_{\text{Prüfsubstanz}}}{[\text{cGMP}]_{\text{Kontrolle}}}$).

45

50

Es wurden folgende Werte ermittelt:

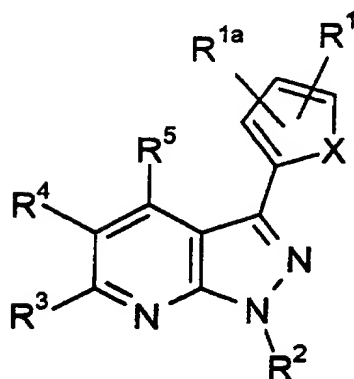
55

Verbindung	Konzentration	n-fache Stimulierung
Beispiel 5	50 µM	3-fach
Beispiel 6	50 µM	3-fach
Beispiel 10	50 µM	3-fach
Beispiel 23	50 µM	3-fach

60

65

1. Verbindungen der Formel I,



in der X für O, S, NH oder N(CH₃) steht;

R¹ und R^{1a} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, CO-R¹⁰ oder (C₁-C₈)-Alkyl stehen, wobei Alkylgruppen gesättigt oder ungesättigt sein können und unsubstituiert oder durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste R¹¹ substituiert sein können;

R² für (C₁-C₆)-Alkyl oder in der Phenylgruppe unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl steht;

R³ und R⁵ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl, in der Phenylgruppe unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder in der Phenylgruppe unsubstituiertes oder substituiertes Benzoyloxy stehen;

R⁴ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder in der Phenylgruppe unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl steht;

R¹⁰ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl steht;

R¹¹ für R¹²O, R¹²R¹³N, Halogen oder unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl steht;

R¹² für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, in der Phenylgruppe unsubstituiertes oder substituiertes Benzyl, H-CO oder (C₁-C₆)-Alkyl-CO steht;

R¹³ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht;

oder R¹² und R¹³ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 5-Ring- oder 6-Ring-Heterocyclen bilden, der als zusätzliches Ring-Heteroatom noch ein Sauerstoffatom, Schwefelatom oder ein durch eine Methylgruppe substituiertes Stickstoffatom enthalten kann;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, in der X für O oder S steht, in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

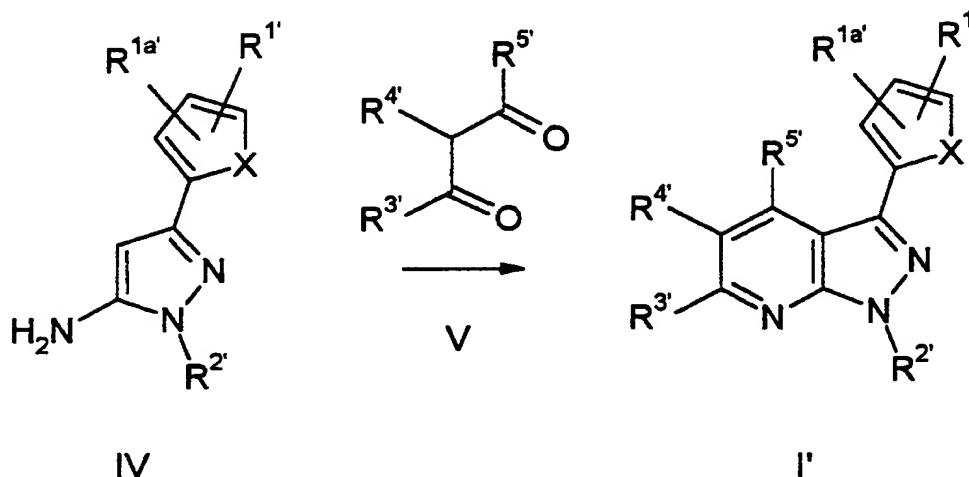
3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder 2, in der R^{1a} für Wasserstoff steht und R¹ sich in der 5-Position befindet, in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

4. Verbindungen der Formel gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, in der R¹ für Wasserstoff, Formyl, Halogen, die Gruppe R²⁰CH(OH) oder die Gruppe ((C₁-C₆)-Alkyl)₂N-CH₂ steht, wobei R²⁰ für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, das gesättigt ist oder eine Dreifachbindung enthält und das unsubstituiert ist oder durch eine Gruppe ((C₁-C₆)-Alkyl)₂N substituiert ist, oder für unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl steht, in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

5. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, in der R² für (C₁-C₆)-Alkyl oder im Phenylrest unsubstituiertes oder substituiertes Benzyl steht, in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

6. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, in der R³ und R⁵ unabhängig voneinander für (C₁-C₄)-Alkyl oder Hydroxy stehen, in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V zu Verbindungen der Formel I' umsetzt,



wobei in den Formeln IV, V und I' die Reste X, R¹, R^{1a'}, R², R³, R⁴, und R⁵ die in den Ansprüchen 1 bis 6 für die Reste X, R¹, R^{1a'}, R², R³, R⁴ und R⁵ angegebenen Bedeutungen haben und zusätzlich in den Resten R¹, R^{1a'}, R², R³, R⁴ und R⁵ funktionelle Gruppen in geschützter Form oder in Form von Vorstufen vorliegen können, und anschließend gegebenenfalls in einem oder mehreren anschließenden Reaktionsschritten durch Umwandlungen der Reste R¹, R^{1a'}, R², R³, R⁴ und R⁵ in die Reste R¹, R^{1a'}, R², R³, R⁴ und R⁵ aus den Verbindungen der Formel I' die Verbindungen der Formel I herstellt.

8. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Anwendung als Arzneimittel.

9. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß es eine oder mehrere Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze neben pharmazeutisch einwandfreien Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen enthält.

10. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen zur Herstellung eines Medikaments zur Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase.

11. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, endothelialer Dysfunktion, diastolischer Dysfunktion, Atherosklerose, Bluthochdruck, Angina pectoris, Thrombosen, Restenosen, Myocardinfarkt, Schlaganfällen, Herzinsuffizienz, Pulmonalhypertonie, erektiler Dysfunktion, Asthma bronchiale, chronischer Niereninsuffizienz, Diabetes oder Leberzirrhose oder zur Verbesserung einer eingeschränkten Lernfähigkeit oder Gedächtnisleistung.

12. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen zur Aktivierung der löslichen Guanylatcyclase.

13. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen zur Therapie oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, endothelialer Dysfunktion, diastolischer Dysfunktion, Atherosklerose, Bluthochdruck, Angina pectoris, Thrombosen, Restenosen, Myocardinfarkt, Schlaganfällen, Herzinsuffizienz, Pulmonalhypertonie, erektiler Dysfunktion, Asthma bronchiale, chronischer Niereninsuffizienz, Diabetes oder Leberzirrhose oder zur Verbesserung einer eingeschränkten Lernfähigkeit oder Gedächtnisleistung.

- Leerseite -

0
1
2